

# Syventävä tutkielma

## Autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyys tyypin 1 diabeetikoilla

Annette Hintikka, lääketieteen opiskelija

Opiskelijanumero: 014027655

Helsingissä 18.03.2019, Tutkielma

Luovutus

Ohjaajat: LT Milla Rosengård-Bärlund ja LK (väit) Carol Forsblom

HELSINGIN YLIOPISTO

[annette.hintikka@helsinki.fi](mailto:annette.hintikka@helsinki.fi)

## HELSINGIN YLIOPISTO □ HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty <b>Lääketieteellinen tiedekunta</b>		Laitos – Institution – Department <b>Clinicum</b>	
Tekijä – Författare – Author <b>Annette Hintikka</b>			
Työn nimi – Arbetets titel – Title <b>Autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyys tyypin 1 diabeetikoilla</b>			
Oppiaine – Läroämne – Subject <b>Lääketiede</b>			
Työn laji – Arbetets art – Level <b>Syventävä tutkielma</b>	Aika – Datum – Month and year <b>18.03.2019</b>	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages <b>37</b>	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Suomessa on nykyään noin 500 000 diabeetikkoa, joista 10-15 % sairastaa tyypin 1 diabetesta. Diabeteksen monet liitännäissairaudet tekevät siitä erittäin hankalan sairauden. Diabeteksen liitännäissairaudet jaetaan perinteisesti mikro- ja makrovaskulaarisiin komplikaatioihin, ja diabeettinen neuropatia kuuluu mikrovaskulaarisiin komplikaatioihin. Diabeettinen autonominen neuropatia tarkoittaa diabeteksen aiheuttamaa, tahdosta riippumattoman hermoston toimintahäiriötä. Se on yksi vähiten tutkituista diabeteksen liitännäissairauksista, eikä sen tarkkaa patogeneesiä vielä tunneta täysin. Tämän tutkielman tavoite oli selvittää, kuinka yleisiä autonomisen neuropatian oireet ovat tyypin 1 diabeetikoilla ja mitkä tekijät korreloivat niiden kanssa.</p> <p>Tietoa autonomisen neuropatian oireista kerättiin The Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane):n luomalla kyselylomakkeella, ja tähän yhdistettiin mm. tietoja muista liitännäissairauksista, sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä sekä glukoositasapainosta. Potilaat olivat tyypin 1 diabeetikoita, joilla tauti oli puhjennut alle 40 vuoden iässä, ja joilla insuliinihoito oli aloitettu vuoden sisällä taudin puhkeamisesta. Potilaita oli yhteensä 2635, joista 48 % oli miehiä ja 52 % oli naisia.</p> <p>Tutkimus osoitti, että autonomisen neuropatian oireet korreloivat taudin keston, sukupuolen ja taudin puhkeamisiän kanssa. Myös systolinen verenpaine ja diabeettinen munuaissairaus olivat yhteydessä oireisiin. Tässä aineistossa glukoositasapainoa kuvaava HbA1c ei korreloinut oireiden kanssa. Suurin osa potilaista (85,0 %) ilmensi ainakin yhtä neuropatian oiretta, mutta heistä vain 32,4 % oli saanut lääkäriltään neuropatiadiagnoosin. Yleisin oire kaikkien potilaiden kesken oli ortostaattinen hypotensio, jota esiintyi 50,2 %:lla potilaista.</p>			

Avainsanat – Nyckelord – Keywords
Autonomic neuropathy, type 1 diabetes, diabetic complications
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information

# Sisällysluettelo

1. Johdanto ja tausta .....	5
1.1.    Diabeteksen liitännäissairaudet.....	6
1.2.    Diabeettinen neuropatia.....	8
2. Tutkimuksen tavoite .....	14
3. Menetelmät ja aineisto.....	14
4. Tilastolliset analyysit.....	17
5. Tulokset.....	18
6. Yhteenveto ja pohdinta.....	24
7. Lähdeluettelo.....	29
8. Liite 1.....	32

## 1. Johdanto ja tausta

Tyypin 1 diabeteksen yleisyys on Suomessa noussut viimeisten kahden vuosikymmenen aikana, ja sen ilmaantuvuus on Suomessa maailman suurin (1,2). Nykyään Suomessa on noin 500 000 diabeetikkoa, ja näistä noin 10-15 % on tyypin 1 diabeetikoita. Tyypin 1 diabetes on lisääntynyt 2000-luvun alussa Suomessa runsaasti (3).

Tyypin 1 diabetekseen eli ns. lapsuusiän diabetekseen sairastutaan pääsääntöisesti alle 40-vuotiaana, mutta siihen voi sairastua vielä senkin jälkeen. Se on monella tapaa erilainen sairaus kuin tyypin 2 diabetes, mm. siksi, että se ei ole niin sanottu elämäntapasairaus, eikä sille ainakaan vielä ole löytynyt ennaltaehkäiseviä tekijöitä. Myös diabetestyyppien patofysiologiset mekanismit eroavat toisistaan. Tyypin 1 diabetes on autoimmuunisairaus, jossa kehon omat puolustussolut hyökkäävät haiman Langerhansin saarekkeiden beetasoluja vastaan. Tämän seurauksena haiman insuliinituotanto vähenee, ja loppuu vähitellen kokonaan. Tällöin potilaasta tulee riippuvainen pistetystä insuliinista. Riski sairastua tyypin 1 diabetekseen on positiivisella sukuanamneesilla suurempi verraten muuhun väestöön, tosin 90 %:lla sairastuneista lapsista ei ole tyypin 1 diabetesta sairastavia ensimmäisen asteen sukulaisia (4). Ihmisen kromosomissa 6 löytyy kudostyyppijä säätelevän HLA-alueen geenit (human leucocyte antigen), joiden eräät alleeliyhdistelmät (haplotyytit) altistavat diabetekselle kun taas toiset suojaavat. Ympäristötekijöiden vaikutuksesta tyypin 1 diabeteksen puhkeamiseen kertoo mm. se, että altistavia HLA-tekijöitä tavataan jopa 15 %:lla väestöstä, kun taas tyypin 1 diabetekseen sairastuu vain noin 1 % väestöstä (5). Vaikka tyypin 1 diabeteksen puhkeaminen onkin melko nopea tapahtuma, on sairauteen johtava tapahtumakulku alkanut jo vuosia ennen taudin puhkeamista. Oireet ilmaantuvat vasta kun Langerhansin soluista on jäljellä enää noin 10–20 % (6). Taudin puhkeamisen oireita ovat laihtuminen, väsymys, suuret virtsamäärät ja lisääntynyt jano. Oireiden ilmaantuminen tapahtuu aisteittain, muutamien päivien tai viikkojen aikana. Oireiden huomiotta jättäminen saattaa johtaa sairauden etenemiseen ketoasidoosiin, joka on hengenvaarallinen tila (3).

Tyypin 1 diabetesta hoidetaan insuliinilla, ja hyvä hoitotasapaino on liitännäissairauksien estämisen ohella tärkeä elämänlaadullinen tekijä (7,8). Insuliinihoidon vakava komplikaatio on hypoglykemia, jossa veresokeritaso laskee alle 3.9 mmol/L (3,9). Nämä

episodit voivat olla oireisia tai oireettomia. Hypoglykemia on tyypin 1 diabeetikoilla yleinen vaiva. Potilailla on keskimäärin 2 oireista hypoglykemiajaksoa viikossa, ja yksi vakava hypoglykeminen episodi vuodessa (10). Hypoglykemiat ovat tyypin 1 diabetesta sairastavilla yleisempiä kuin tyypin 2 diabeetikoilla (9,10). Tyypillisiä adrenergisia oireita ovat muun muassa vapina, takykardia, ahdistuneisuus ja kylmänhikisyys, kun taas vakavammissa tilanteissa voi aivosolujen glukoosideprivaatio johtaa jopa koomaan ja kuolemaan (3,9-11). Arviolta vakava hypoglykemia on osasyynä noin 4-10 % tyypin 1 diabeetikoiden kuolemista (3,9-11). Potilaat, joilla esiintyy hypoglykemiaa, esiintyy myös enemmän ahdistusta ja hypoglykemian pelkoa kuin muilla diabeetikoilla, lisäksi he kokevat sairauden muutoinkin vaikuttavan elämäänsä enemmän kuin potilaat, joilla hypoglykemioita ei esiinny (9,10). Tähän on tärkeää kiinnittää huomioita optimaalisen yksilöllisen lääkehoidon löytämiseksi.

### 1.1. Diabeteksen liitännäissairaudet

Diabeteksestä erittäin hankalan ja monimuotoisen sairauden tekevät sen useat liitännäissairaudet, jotka saattavat usein tuottaa potilaalle enemmän harmia kuin itse diabetes. Komplikaatiot jaetaan mikro- ja makrovaskulaarisiin komplikaatioihin. Makrovaskulaarikomplikaatioita ovat sydän- ja verenkiertoelimistön sairaudet, kuten sepelvaltimotauti, aivoverenkierron sairaudet ja perifeerinen valtimokovettumatauti. Mikrovasikaarikomplikaatioita ovat mm. neuropatia (hermoston sairaus), retinopatia (silmänpohjan tauti) ja nefropatia (munuaistauti). Koska tässä tutkimuksessa keskitytään diabeettiseen neuropatiaan, esitetään neuropatia erillisenä kappaleena.

Diabeettista nefropatiaa esiintyy noin 20-40 %:lla diabeetikoista, ja se on johtavin syy loppuvaiheen munuaissairauteen. Mikroalbuminurian on osoitettu olevan merkki varhaisen vaiheen nefropatiasta tyypin 1 diabeteksessa. Mikroalbuminurian määritelmä on yövirtsan albumiinieritys 20–200 µg/min. Tyypin 1 diabetesta sairastavia potilaita seulotaan mikroalbuminurian suhteen vuosittain kun tauti on kestänyt 5 vuotta, ja seulonta suoritetaan määrittämällä virtsan albumiini-kreatiinisuhde. Hyvä verensokeritasapaino ja verenpaineen optimointi hidastavat nefropatian etenemistä.

Verenpaineen hoitona käytetään ensisijaisesti ACE:n estäjiä (angiotensiinikonvertaasin estäjiä) tai ATR-salpaajia (angiotensiini 2 reseptorin salpaajia) (3,12).

Retinopatia on diabeteksen spesifinen vaskulaarinen komplikaatio, ja sen esiintyvyys diabeetikoilla korreloi voimakkaasti taudin keston kanssa (12). Tyypin 1 diabeetikoilla retinopatian seulonta aloitetaan 5 vuotta diabeteksen puhkeamisen jälkeen, ja kun retinopatia on todettu, tulisi kontrollissa käydä vuosittain. Seulontamenetelmiä ovat silmänpohjan kuvaus tai silmälääkärin tutkimus (3,12). Hyvä sokeritasapaino ja verenpaineen säännöllinen seuranta sekä suojaavat retinopatialta että hidastavat sen etenemistä (3,12,13).

Kardiovaskulaarisairaudet ovat diabeetikoiden yleisin kuolinsyy (12). Tyypin 1 diabeetikoilla on 10-kertainen riski sairastua kardiovaskulaarisiin sairauksiin (sydäninfarkti/tarve koronaarisuonten revaskularisaatioon, aivoinfarkti) kuin muulla väestöllä (14). Verenpaineen säännöllinen seuranta on tärkeää ja se tulisi mitata jokaisella potilaan rutiinikäynnillä (12). Tavoitetasona pidetään verenpainetta < 140/80 mmHg, ja tämä tavoite tiukentuu jos potilaalle kehittyy diabeteksen liitännäissairauksia (3,12). Potilaita, joiden verenpaine on käynnillä yli 120/80 mmHg, tulisi ohjeistaa elämäntavoissa. Jos verenpaine on yli 140/80 mmHg, on elämäntapaohjaukseen yhdistettävä lääkitys. Ensisijainen vaihtoehto on yllä mainittu ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja (3,12).

Jalkojen amputaatio ja jalkojen haavat diabeettisen neuropatian tai/ja ateroskleroosin takia ovat yleinen ja vaikeahoitoinen ongelma diabeetikoilla. Tuntopuutoksien lisäksi haavaumille altistaa myös jalkojen lisääntynyt kuivuminen, sillä autonominen neuropatia saattaa vähentää hikoilua (15). Jalkojen huolellinen tutkiminen on suositeltavaa suorittaa vähintään kerran vuodessa diabeetikoilla, ja tutkimuksen yhteydessä on syytä arvoida potilaskohtaisesti komplikaatoriskiä (12). Jokaista potilasta on tärkeä kouluttaa jalkojen omatoimiseen hoitoon ja tarjota tietoa komplikaatioista (12).

## 1.2. Diabeettinen neuropatia

### Määritelmä, epidemiologia

Diabeettinen neuropatia on heterogeeninen diabeteksen komplikaatio, joka affisioi useita hermoston eri osa-alueita aiheuttaen runsaan ja monimuotoisen oirekuvan. Diabeettinen neuropatia määritellään kirjallisuudessa seuraavasti; diabeetikolla esiintyviä löydöksiä tai oireita perifeeristen tai autonomisen hermojen toimintahäiriöistä, kun muut syyt on poissuljettu näiden aiheuttajana (15). On tärkeää olla unohtamatta muita syitä diabeetikon neuropatian takana, koska on voitu osoittaa että noin 10 % diabeetikoiden neuropatiaoireista johtuu muista syistä kuin diabeteksestä (16). Koska diabeettinen neuropatia on hankala tauti diagnosoida ja oirekuva laaja, on myös julkaisujenvälillä todettu paljon variaatiota sen esiintyvyydessä, mutta arviolta noin 50 % diabeetikoista kärsii neuropatiasta (17).

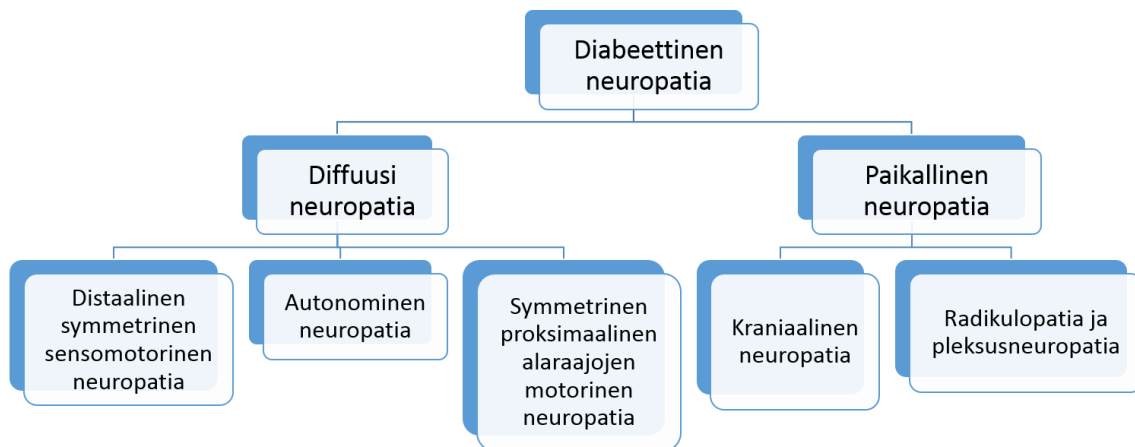
### Patofysiologia

Diabeettisen neuropatian syntymekanismi on monitekijäinen ja osittain vielä tuntematon. Useat patogeeniset mekanismit vaikuttavat tutkimusten mukaan suoraan neuroneihin tai neuronien tukisoluihin, tai niiden vaikutus saattaa kohdistua hermosolujen verenkiertoon (16-18). Neuroneihin saattaa kertyä sokeriaineenvaihdunnan tuotteita, kuten sorbitolia, tai aineenvaihduntatuotteet voivat muilla tavoin haitata hermoston toimintaa (17). Patofysiologian käynnistävä tekijä on useissa tapauksissa pitkään jatkunut hyperglykemia, joka on myös merkittävin riskitekijä (16-18).

### Diabeettisen neuropatian jaottelu

Diabeettinen neuropatia voidaan jaotella useilla eri tavoilla, tässä esitetään kuva diabeettisten somaattisten neuropatioiden jaottelusta.





Kaavio 1. Diabeettisen neuropatian jaottelu

Diabeettisen neuropatian yleisin muoto on symmetrinen sensomotorinen neuropatia, joka vaurioittaa ääreishermostoa. Sen keskeisiä ilmentymiä ovat tuntopuutokset, kipuoireet, tasapainon heikkeneminen, tuntopuutoksista johtuvat jalkahaavat, ja jopa alaraajojen amputaatiot (15). Kuvassa 1 on esitetty useita diabeettisen neuropatian manifestaatioita, mutta tässä tutkimuksessa syvennyttään tarkemmin autonomiseen neuropatiaan.

### Autonominen neuropatia

Tässä kappaleessa keskitytään autonomiseen diabeettiseen neuropatiaan ja sen kliinisiin manifestaatioihin. Kappaleessa käsitellään oirekuvan lisäksi diagnosointia ja hoitoa. Diabeettinen autonominen neuropatia vaikuttaa mm. verenkiertoelimistön, suolen, virtsarakon ja sukupuolielinten toimintaan, lisäksi autonomiseen neuropatiaan saattaa liittyä ihon kuivuutta, hikoiluhäiriöitä ja huonontunutta hypoglykemian tunnistamista (15,19).

Väestötasolla vatsavaivat ovat diabeetikoilla yleisempiä kuin muussa väestössä (19,20), mutta diabeetikon vatsavaivat voivat johtua luonnollisesti muistakin syistä kuin autonomisen hermoston toimintahäiriöstä. On siis tärkeää poissulkea tavallisia vatsavaivojen syitä diabeetikoilta samoilla kriteereillä kuin muullakin väestöllä.

Autonomisen neuropatian vatsaoireita ovat mm. ruokatorven toimintahäiriöt, jotka voivat aiheuttaa närästystä, ja diabeettinen gastropareesi. Gastropareesissa mahalaukun tyhjeneminen on hidastunut ilman mahanporttia ahtauttavaa tilaa. Oireita tästä voivat olla varhainen täyttymisen tunne, vatsakipu, turvotus, pahoinvointi ja oksentelu (19,20). Patogeneesi diabeettisen gastropareesin taustalla on monitekijäinen. Ns. Cajalin soluihin kohdistuneet vauriot ovat yksi näistä. Cajalin solut sijaitsevat mahalaukun ison kaarroksen keskivaiheen tahdistinalueella, josta lähtevät käskyt johtavat peristalttisiin aaltoihin (21). Myös vagushermon vaurio voi olla syynä (19). Gastropareesin ja ruokatorven toimintahäiriöiden lisäksi tyypillisiä oireita autonomiseen neuropatiaan liittyen ovat ripuli ja ummetus. Ripulin yleisyys diabeetikoilla on noin 20 % (19,20), ja ripulin patofysiologia on epäselvä. Ummetus on yleisin vatsavaiva diabeetikoilla (20). Suoliston autonomisessa neuropatiassa sen taustalla on paksunsuolen hermotoiminnan häiriö ja gastrokoolisen refleksin toimintahäiriö (19). Myös ummetuksessa on tärkeä pitää mielessä muut ummetuksen aiheuttajat, kuten lääkitys. Diabeettisen neuropatiaan voi liittyä myös ulosteinkontinenssia (19,20).

Gastropareesin diagnoosissa on tärkeää poissulkea oireen taustalta muut ruoansulatuskanavan sairaudet, kuten dyspepsia (19,20). Gastropareesille diagnostista on se, että potilaalla gastroskopiassa todetaan 6-12 tunnin paaston jälkeen selvä retentio (19,20). Ripulin ja ummetuksen diagnosoinnissa on myös tärkeää poissulkea muut yleiset syyt, kuten näiden vaivojen lääkitys (19). Tarkempia tutkimuksia ripulin ja ulosteinkontinenssin tutkimiselle ovat esim. anaalimanometria (19,20).

Gastropareesin hoidossa tärkeää on tarkka verensokeriseuranta ja ravitsemusneuvonta. Suositeltavaa olisi syödä pieniä aterioita usein. Suositellaan vähentämään runsasrasvaisen ruoan syöntiä, sekä alkoholin käytön ja tupakoinnin lopettamista. On myös tärkeää käydä läpi potilaan lääkitys, ja pyrkiä välttämään mahalaukun motiliteettia hidastavaa lääkitystä. Tyypillisimmin käytetään metoklopramidia (5HT<sub>4</sub>-agonisti ja dopamiiniantagonisti) ja erytromysiiniä (motiliinireseptoriagonisti), jotka nopeuttavat vatsalaukun tyhjenemistä. Muita hoitomahdollisuuksia ovat botuliini-injektiot pylorukseen, vaikka tämä vaatiikin lisää tutkimusnäyttöä ennen kyseisen hoitomuodon virallista suositelua (21). Voimakasoireisilla potilailla mahalaukun tahdistus neurostimulaattorilla on mahdollista (20,21). Ripulin ja ummetuksen hoidossa on

tärkeää kiinnittää huomiota oikeanlaiseen ruokavalioon. Ripulin oireita voidaan helpottaa huolehtimalla nestetasapainosta, ummetukseen voidaan käyttää laksatiiveja (20,21).

Virtsaamishäiriöt johtuvat yleensä sekä rakon sensoristen että autonomisten hermojen vaurioitumisesta. Diabeettinen kystopatia tarkoittaa autonomisen hermoston neuropatian aiheuttamaa alempien virtsateiden toimintahäiriötä (19,20). Esiintyvyys vaihtelee suuresti erilaisten potilaiden välillä. Oireita ovat mm. virtsaheijasteen katoaminen tai sen heikkeneminen, jäännösvirtsan tilavuuden kasvaminen, rakon lihasten heikkeneminen, virtsausajan pidentyminen, ja ponnistelun tarve virtsatessa (19,20). Virtsan jääminen rakkoon virtsaamisen jälkeen altistaa myös virtsatietulehduksille ja kroonistuessaan myös munuaisvaurioille (20).

Diagnostiikassa on syytä kiinnittää huomiota virtsaustiheyteen, virtsaamisaikoihin ja virtsan viljely- ja solulöydöksiin (19). Miespotilaiden kohdalla on syytä poissulkea ulosvirtsaamiskanavan ahtautuminen (esim. prostatahyperplasia) oireiden syynä (20).

Hoito on lähinnä oireenmukaista. Jos virtsaamistehokkuus on laskenut ja virtsaamistiheys heikentynyt, voidaan virtsaamista tehostaa säännöllisellä rakon tyhjentämisellä 2-3 tunnin välein. Lääkehoidolla voidaan yrittää myös parantaa rakon tyhjenemistä, ja vähentää rakon yliaktiivista supistelua. Rakon tyhjentämistä tehostavilla lääkkeillä yleensä melko huono teho, mutta yliaktiivista rakon supistelua voidaan kontrolloida lääkkeillä paremmin (20).

Myös seksuaalitoimintojen häiriöiden taustalla saattaa olla diabeetikolla autonominen neuropatia. Erektiohäiriöiden yleisyys diabeetikoilla on noin 20-75 % (19,20). Diabetesta sairastavilla miehillä erektiohäiriöt ovat yleisempiä ja alkavat nuoremmalla iällä kuin muulla väestöllä (19,20). Diabeetikoilla erektiohäiriön vaikeusasteeseen vaikuttaa taudin kesto, glukoositasapaino ja potilaan ikä (20). Potenssihäiriön tutkimisen perusta on hyvä taustatietojen kartoittaminen. Näitä ovat mm. työtilanne, parisuhde, mielentila, tupakointi, alkoholi, lääkkeet, vammat ja erilaiset stressitekijät. Hoitomuodot riippuvat siitä, mikä on taudin todellinen aiheuttaja. Diabeetikon potenssihäiriöt voivat myös johtua psyykkisistä syistä. Alkuvaiheessa hoitomuotoja ovat keskusteluapu ja

elämäntapaneuvonta. Myös suun kautta, paisuvaiskudokseen tai virtsaputkeen annettavia lääkkeitä voidaan käyttää (20).

Diabetesta sairastavilla naisilla on todettu olevan jonkin verran enemmän seksuaalisen halukkuuden alenemista, hidastunutta kostumista kiihottumisvaiheessa, orgasmikyvyttömyyttä ja yhdynnänaikaista kipua kuin muulla väestöllä (19,20). Kipuun emättimessä yhdynnän aikana saattaa olla syynä autonominen neuropatia, mutta on myös muita syitä (19,20).

Verenkiertoelimistön autonominen neuropatia (CAN, cardiovascular autonomic neuropathy) määritellään diabetekseen liittyvän verenkiertoelimistön autonomisen säätelyn häiriöksi, kun muut syyt on poissuljettu (18). Esiintyvyys vaihtelee laajasti (2,5-50 %), ja siihen vaikuttaa tutkittu potilasaineisto, diabetestyyppi, diagnostiset kriteerit ja tutkimusmenetelmät (18). Esiintyvyyteen vaikuttaa lisäksi taudin kesto ja potilaitten ikä. Tutkimukset ovat löytäneet korrelaatioita CAN:in esiintyvyyteen myös muiden tekijöiden kanssa, näitä ovat mm. verensokerin taso ja sen seuranta, polyneuropatian esiintyvyys, retinopatia ja huonontunut munuaisfunktio (22). CAN:n kliinisiä manifestaatioita ovat mm. sinustakykardia, huonontunut rasituksensietokyky ja ortostaattinen hypotensio (22). CAN altistaa potilaan myös ns. hiljaiselle sydäninfarktille, jossa potilas tyypillisesti ei tunne oireitaan. CAN on pystytty myös yhdistämään kasvavaan kuolleisuuteen DM-potilailla (19,22).

Tutkimusmenetelmien ns. kultainen standardi on kardiovaskulaaristen refleksien testaus (CART) (18). Näitä ovat mm. sydämen sykevaihtelu (HRV, heart rate variability), barorefleksiherkkyys, ja asennonmuutoksen vaikutus verenpaineeseen (18,23). Sydämen sykevaihtelu-tutkimus seuraa potilaan syketason muutoksia, ja mittaus voidaan suorittaa esimerkiksi seuraamalla potilaan syketaajuutta valvoituissa olosuhteissa levossa noin 4-5min ajan. Vaikka syketaajuuteen vaikuttavat monet tekijät, voidaan olettaa että levossa ja lyhyellä aikavälillä suurimmat syketaajuuteen vaikuttavat tekijät ovat autonomisen hermoston viestit sinussolmukkeeseen ja sinussolmukkeen venytys. Barorefleksiherkkyydellä tarkoitetaan verenkiertoelimistön kykyä muuttaa sydämen lyöntitiheyttä verenpaineen mukaan. Testiä suoritettaessa potilaan verenpainetta voidaan modifioida lääkkein tai muutoksia verenpaineeseen voidaan

indusoida myös Valsalvan kokeella tai syvähengityksellä (19,23). Tässä esiteltujen testien lisäksi on olemassa myös monia muita CAN:n diaganostisiin käytettyjä testejä, kuten lihasten sympaattisten hermojen aktiviteetin mittaaminen, plasman katekoliamiinien määrittäminen ja sydänlihaksen adrenergisen hermotuksen gammakuvaus (19,23). Koska hypoglykemiaalla on proarytmisia vaikutuksia, voisi ajatella että CAN esiintyminen potilaalla tarkoittaa hänen olevan vielä suuremmassa riskissä vakavien komplikaatioiden syntymiselle hypoglykemian yhteydessä. CAN:n ilmentyminen ei kuitenkaan ole vasta-aihe glukoositasapainon tehostamiselle (22).

Myös liikunnalla ja painonpudotuksella oli ylipainoisilla potilailla selkeä hyötyvaikutus kardiovaskulaariseen autonomiseen funktioon (22). CAN:n muihin syntymekanismeihin kohdistuvasta hoidosta on vain vähän tietoa. Useilla lääkkeillä on haittavaikutuksena se, että ne vähentävät jo ennestään alentunutta sykevaihtelua. Sykevaihtelua kasvattavia vaikutuksia on mm. ACE:n estäjillä ja ATR-salpaajilla. Lisäksi beetasalpaajia voidaan käyttää oireenmukaisena hoitona takykardiaan (22).

Autonominen neuropatia kuvaillaan yleensä orgaaniseksi, pysyväksi hermovaurioksi. FinnDiane-tutkimus on kuitenkin ehdottanut, että autonominen toimintahäiriö voisi ainakin alkuvaiheessa olla osittain myös funktionaalinen, ja se johtaisi elinsairauksiin vain osalla potilaista (24). Tutkittavilla potilailla oli ollut diabetes 6-12 vuotta ja he olivat kaikki sairastuneet aikuisiällä (ikä >18 vuotta). Muiden mittausten ohella mitattiin potilaiden hengitystiheyden vaikutus barorefleksiherkkyyteen ja diabeetikoiden tuloksia vertailtiin terveisiin kontrollipotilaisiin ja sydämensiirtopotilaisiin. Tutkimuksessa kävi ilmi, että vaikka diabeetikoiden barorefleksiherkkyys oli pienempi kuin kontrollipotilaiden, pystyivät hekin hengitystiheyttä hidastamalla kasvattamaan barorefleksin herkkyyden samalle tasolle kuin terveillä potilailla hieman korkeammalla hengitystaajuudella. Sen sijaan sydämensiirtopotilailla hengitystaajuuden muuttamisella ei luonnollisesti ollut vaikutusta barorefleksiherkkyyteen. Nämä testitulokset viittasivat siihen, että autonominen toimintahäiriö voisi tyypin 1 diabetespotilailla olla ainakin osittain funktionaalinen (24).

## 2. Tutkimuksen tavoite

Tämän tutkielman tarkoitus on selvittää:

- 1) Autonomisten oireiden esiintyvyys FinnDiane-aineistossa
  - kokonaisuudessaan
  - diabeteksen keston mukaan
  - munuaisstatuksen mukaan
  - sukupuolen mukaan
- 2) Oireiden määrä munuaisstatuksen mukaan
- 3) Miten seuraavat muuttujat korreloivat neuropatian oireiden kanssa?
  - ikä
  - ikä, jolloin potilas on sairastunut diabetekseen
  - BMI
  - pituus
  - vyötärön ympäryys
  - verenpaine (systolinen ja diastolinen)
  - HbA1c
  - lipidiarvot
  - veren kreatiniini
  - kardiovaskulaariset komplikaatiot
- 4) Mitkä yksittäiset tekijät ennustavat neuropatian oireita?
- 5) Autonomisen ja periferisen neuropatian oireiden korrelaatio
- 6) Kuinka hyvin oireiden esiintyvyys vastaa kliinistä diagnoosia?
- 7) Autonomisen neuropatian korrelaatio kipuihin

## 3. Metodit ja aineisto

FinnDiane on suomalainen tutkimusprojekti, jonka tavoite on selvittää geeniperimän ja ympäristötekijöiden osuutta diabeteksen liitännäissairauksien synnyssä. Tutkimukseen kuuluu HUS Vatsakeskus, Nefrologia, Folkhälsanin tutkimuskeskus, ja koko Suomen

kattava sairaala- ja terveyskeskusverkosto. Tutkimuksiin osallistuneet potilaat ovat aikuisia tyyppin 1 diabeetikoita, joilla diabetes on puhjennut alle 40-vuotiaana ja joilla insuliinilääkitys on aloitettu vuoden sisällä taudin puhkeamisesta.

Aineisto, jota tässä tutkielmassa analysoidaan, on yhdistelmä mittaustuloksia ja vastauksia neuropatiaa kartoittavasta kyselylomakkeesta. Potilaille postitettiin kotiin kyselylomake, ja tämän lisäksi osa tuli terveydentilan tarkastukseen erilliselle käynnille. Kyselyiden vastaukset ovat valtaosin kerätty vuosina 2011-2013. Laboratoriomittaukset ja terveystarkastuksen tulokset potilaista on kerätty vuosina 1995-2013. Osa potilaista on käynyt terveydentilatutkimuksessa ja laboratoriotutkimuksissa ennen vastaamista neuropatiakyselyyn ja osa taas toisin päin. Potilaita oli yhteensä 2635, joista 2419 potilasta täytti tutkimuksen tyyppin 1 diabeteskriteerit. Potilaat ovat syntyneet vuosina 1922-1994. Potilaista 1265 (48 %) oli miehiä, ja 1370 (52 %) naisia.

Potilaiden perustiedoissa kartoitettiin potilaiden ikä, pituus, paino, BMI, vyötärön ja lantion ympärysmittat, ja näiden suhde toisiinsa. Lisäksi selvitettiin diabeteksen kesto, minä vuonna tauti oli todettu ja milloin insuliinihoito aloitettiin, sekä potilaan insuliiniannos painoon suhteutettuna. Potilaiden verenpaine ja sydämen syke nopeus mitattiin. Verikokeista määritettiin HbA<sub>1c</sub>, seerumin triglyseridit, kolesteroli, ja HDL-kolesteroli. Lisäksi potilaiden verinäytteistä määritettiin hs-CRP, ja virtsanäytteistä albumiinin ja kreatiniinin suhde (ACR) ja albumiinin erityisnopeus (AER). Myös potilaan yleistä terveydentilaa ja mahdollisesti neuropatiaan yhteydessä olevia komplikaatioita kartoitettiin keräämällä tietoa siitä, oliko heillä aikaisempia komplikaatioita sydän ja verenkiertoelimistössä, silmien tai munuaisten toiminnassa. Sydän ja verenkiertoelimistön komplikaatioita olivat hypertensio, koronaaritauti, sydänkohtaus ja sydämen ohitusleikkaus. Makrovaskulaarikomplikaatioihin kuului lisäksi amputaatiot. Silmäoireita kartoitettiin kysymällä potilaiden retinopatiadiagnoosia, joka otti huomioon myös lievän taustaretinopatian, ja vaikeamman proliferatiivisen retinopatian, jota oli hoidettu silmien laserhoidolla (fotokoagulaatio). Potilaat jaettiin munuaisten albumiinerityksen perusteella neljään eri ryhmään: normaali virtsan albumiineritys, mikroalbuminuria, makroalbuminuria, ja dialyysipotilaat tai munuaissiirteeseen saaneet potilaat. Laboratoriomittauksiin kuului siis laajalti erilaisia tutkimuksia, kaikkien näiden tuloksia ei laajuuden takia tässä tutkimuksessa kuitenkaan käydä läpi.

Neuropatiaan liittyviä oireita kartoitettiin FinnDianen neuropatiakyselylomakkeella (liite 1), joka koostui kolmesta osasta; perifeerisen neuropatian oireisiin liittyvistä kysymyksistä (Michigan Neuropathy Score), aikaisemmista diagnoositiedoista ja autonomisen neuropatian oireisiin liittyvistä kysymyksistä. Ensimmäisestä osasta ”Tuntoaisti ja kipu” käytettiin kysymyksiä 5-8 ja 14, eli yhteensä 5 kysymystä. Näiden kysymysten vastauksia käytettiin kuvaamaan, esiintyykö potilaalla perifeerisen neuropatian oireita. Seuraavasta osasta ”Diagnoositiedot” käytettiin kysymyksiä 19-23. Näiden avulla voitiin tutkimuksessa verrata sitä, miten oireiden yleisyys korreloi potilaiden aikaisempien diagnoosien kanssa. Kolmannesta osasta ”Autonomiseen hermostoon liittyviä oireita” valittiin tutkielman aiheesta johtuen eniten kysymyksiä. Tästä osasta valittiin kysymykset 24-28 ja 30-36. Yhteensä siis autonomisen neuropatian oireita ja niiden vakavuutta kartoitettiin 12 kysymyksellä.

Potilaat jaettiin kahteen ryhmään autonomisen neuropatian oireiden määrän perusteella. Jos potilaalla esiintyi kolmea tai useampaa autonomisen neuropatian oiretta, luokiteltiin hänen kärsivän autonomisesta neuropatiasta. Jos oireita esiintyi alle kolme, ajateltiin että yksittäiset oireet liittyvät muihin sairauksiin. Tämä muuttuja laskettiin käyttämällä kysymysten 24-27 ja 31-36 vastauksia, eli yhdentoista kysymyksen vastauksia. Jokainen positiivinen vastaus antoi yhden pisteen. Kysymyksen 25 ”Onko Teillä ollut jotakin seuraavista oireista seisomaan noustessa?” oli neljä eri vastausta ”Huimausta”, ”Huonovointisuutta”, ”Maailman mustenemista tai ”Pyörtymisen tunnetta” tai ”Ei mitään seuraavista”. Jos potilas oli vastannut kokevansa yhtä tai useampaa oiretta seisomaan noustessaan, laskettiin se yhdeksi pisteeksi. Kysymyksen 36 ”Onko teillä epänormaalia hikoilua?” kohdalla pisteeksi merkittiin, jos potilas oli valinnut jommankumman kyllä-vaihtoehtoista. Muissa kysymyksissä oli vain kyllä- ja ei-vaihtoehdot. Kysymystä 28 ”Jos on, kuinka usein vaikeuksia esiintyy?” ei otettu tämän muuttujan laskemiseen mukaan, koska siihen vastanneet olivat jo vastanneet myöntävästi kysymykseen 27 ”Miehille; onko teillä erektiovaikeuksia?”

Perifeerisen neuropatian oireita kartoittavia kysymyksiä otettiin tässä tutkimuksessa suoritettaviin analyyseihin mukaan yhteensä viisi, ja potilaat jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, esiintyikö heillä 2 tai useampaa oiretta, vai alle kahta oiretta. Tätä verrattiin autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyyteen käyttämällä kolmen autonomisen



neuropatian oireen esiintyvyyttä rajana potilasryhmien välillä. Kaikki kysymykset olivat kyllä tai ei-kysymyksiä.

Koska neuropatiakyselyyn vastaamispäivämäärä on lähes kaikilla potilailla eri kuin laboratorio arvojen mittauspäivämäärä, on otettava huomioon se, etteivät kokeissa saadut arvot välttämättä vastaa täysin potilaan terveydentilaa, kun hän vastaa neuropatiakyselyyn. Selvä enemmistö, 2414 potilasta kävi laboratoriomittauksissa ennen kyselylomakkeeseen vastaamista, ja 221 potilasta vastasi kyselylomakkeeseen vasta laboratoriomittausten jälkeen. Osalla potilaista neuropatiakyselyn ja laboratoriomittausten väli oli reilusti yli kymmenen vuotta, jonka aikana potilaan paino, kolesterolit, verenpaine ja muut arvot olivat saattaneet muuttua paljonkin. Tämän takia analyyseihin, joissa neuropatian oireita on verrattu potilaan muihin terveyttä kuvaaviin muuttujiin, ollaan otettu mukaan vain potilaat, joiden mittaustulosten ja neuropatiakyselyn vastauksen väli oli maksimissaan 5 vuotta. Tämän kriteerin täytti aineistosta 836 potilasta.

## 4. Tilastolliset analyysit

Tilastollisiin analyyseihin käytettiin IBM SPSS Statistics for Windows, versio 22.0-ohjelmaa. Tietokantaa käsiteltiin ennen sitä Microsoft Excel 365 ProPlus ohjelmalla.

Eri luokkia ja ryhmiä (esim. sukupuoli, munuaisluokka jne.) verrattiin keskenään käyttäen Pearsonin  $\chi^2$ -testiä. Jatkuvia normaalijakautuneita muuttujia (kuten ikä ja verenpaine) analysoitiin t-testillä tai mikäli ryhmiä oli enemmän kuin kaksi, ANOVA:lla. Ei normaalijakautuneita muuttujia (kuten triglyseridit) verrattiin Mann-Whitney testillä, jos ryhmiä oli kaksi ja Kruskal-Wallis testillä mikäli oli useampia ryhmiä. Jatkuvat muuttujat ilmoitettiin keskiarvona ja sen standardideviaatiolla ja ei-normaalijakautuneet mediaanilla ja muuttujan jakauman 25. ja 75. persenttiillä.

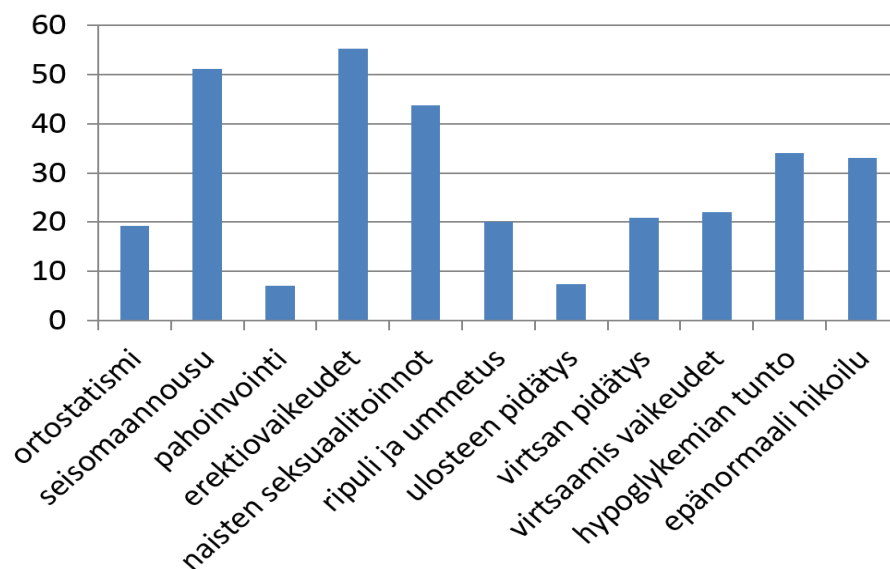
Kun haluttiin selvittää, mitkä tekijät itsenäisesti assosioituivat autonomiseen neuropatiaan, käytettiin monimuuttuja-analyysinä binaarista logistista regressioanalyysiä. Kovariaateiksi hyväksyttiin muuttujat, jotka korreloivat riippuvan

muuttujan kanssa. Sen jälkeen poissuljettiin heikompi, sellaisista muuttujista jotka korreloivat liikaa keskenään (multikollinearisuus).

Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi valittiin  $p\text{-arvo} < 0,05$ .

## 5. Tulokset

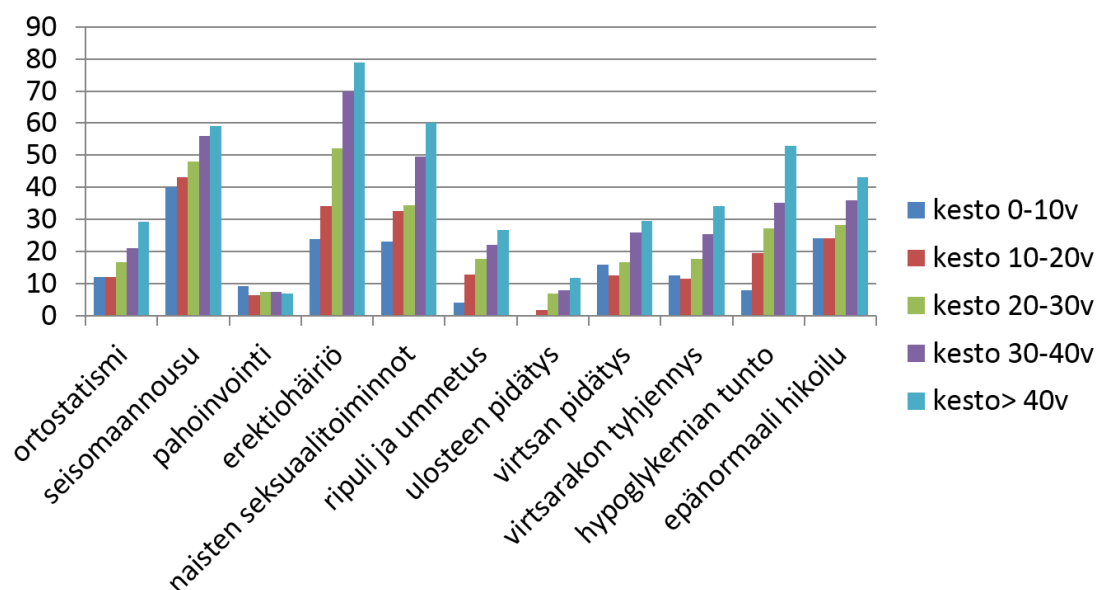
Autonomisen neuropatian yksittäisten oireiden esiintyvyydet on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1; Autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyys prosentteina.

Yleisin oire kaikkien potilaiden kesken on ortostaattinen hypotensio, joka on toki yleinen oire myös ei-diabeetikoilla, varsinkin vanhemmassa väestössä. 50,2 % vastanneista koki saaneensa joitakin oireita seisomaannousun yhteydessä, 41,0 % ilmoitti kokevansa huimausta, 1,2 % huonovointisuutta ja 6,9 % maailman pyörimistä. Toisena tärkeänä oireena, jopa 34,0 % vastaajista ilmoitti kokevansa vaikeuksia hypoglykemian tunnistamisessa (Kuva 1).

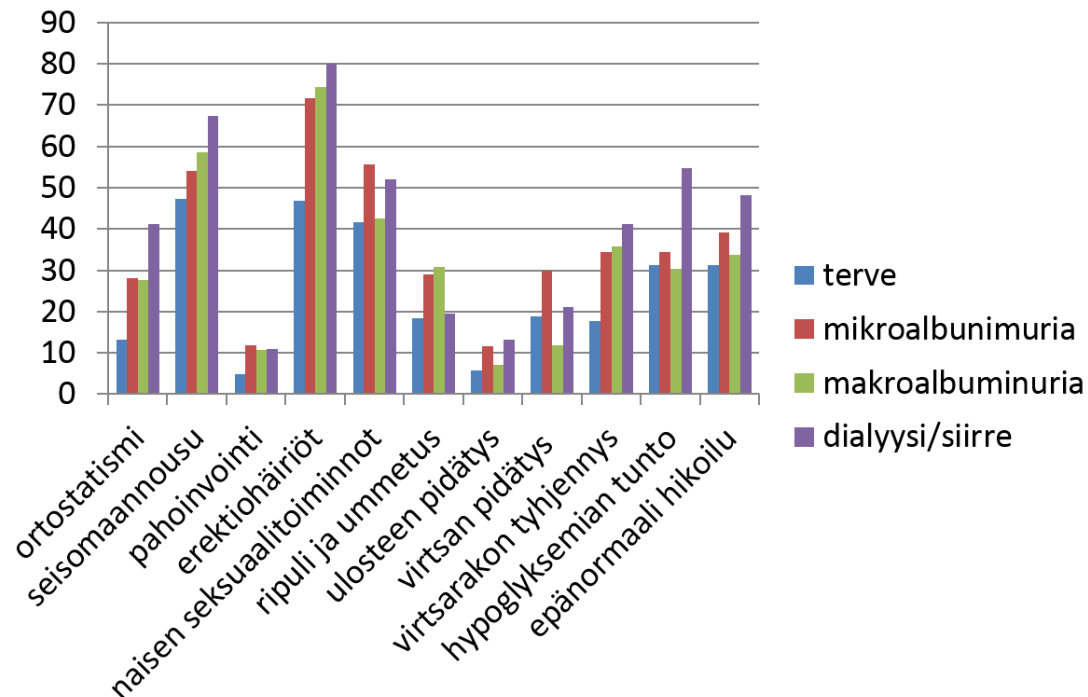
Kuvassa 2 on esitetty autonomisen neuropatian oireiden yleisyys diabeteksen kestosta riippuen. Yhteensä 10/11 oireen kohdalla nähtiin kasvua oireiden yleisyydessä, kun diabeteksen kesto piteni. Ainoastaan pahoinvointi ei lisääntynyt. Tässä aineistossa diabeteksen kestolla on siis merkitystä siihen, kuinka paljon autonomisen hermoston toimintahäiriöitä potilailla esiintyy. Tietysti on huomioitava myös, että mitä pidempään diabetes on kestänyt, sitä vanhempia potilaat myös olivat. P-arvot ilmoitettu kuvatekstissä, ja ne on laskettu Chi<sup>2</sup>-testillä. Tilastollisesti merkittävä ero löytyi kaikkien oireiden eroavaisuuden välillä (Kuva 2).



Kuva 2; Autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyyttä prosentteina esitettynä diabeteksen keston mukaan. P-arvot samassa järjestyksessä kuin kuvassa;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,008$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,025$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$

Kuvassa 3 oireiden esiintyvyyttä verrataan munuaisstatuksen suhteen. Munuaisstatusta määritteleviä ryhmiä oli kokonaisuudessaan neljä, ja ne olivat normaali albuminieritys, mikroalbuminuria, makroalbuminuria ja dialyysihoito/munuaissiirre. Ortostaattista hypotensiota käsittelevien kysymysten 24 ja 25 kohdalla nähdään selkeästi, kuinka oireet yleistyvät munuaissairauden edetessä. Sama nähdään myös erektiohäiriötä sekä virtsarakon tyhjenemistä koskevan kysymyksen kohdalla. Muissa kysymyksissä oireiden yleisyys ei kasva yhdessä munuaistaudin luokan kanssa lineaarisesti, vaan mikroalbuminuriapotilailla on enemmän oireita kuin makroalbuminuriapotilailla. P-

arvot ilmoitettu kuvatekstissä, ja ne on laskettu Chi<sup>2</sup>-testillä. Vain kysymysten 30 ja 36 vastauksissa ryhmien väliset erot eivät olleet merkittävät ( $p=0,310$  ja  $p=0,669$ ). Kysymys 30 koski naisten seksuaalitoimintojen häiriöitä ja kysymys 36 epänormaalia hikoilua. (Kuva 3)

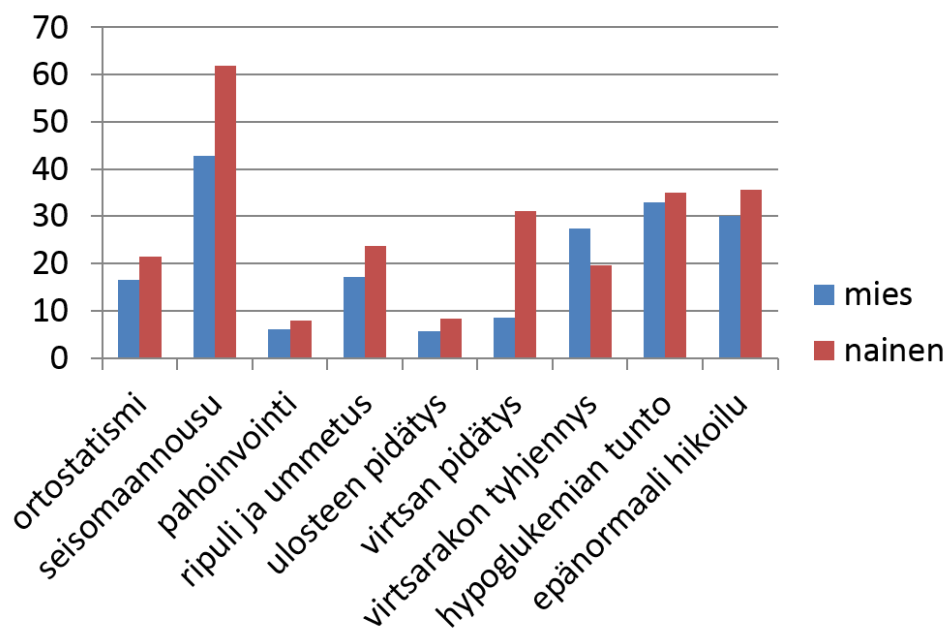


Kuva 3; Autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyys prosentteina esitettynä munuaisstatuksen mukaan. P-arvot samassa järjestyksessä kuin kuvassa;  $p<0,001$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,034$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,310$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,075$ ,  $p=0,034$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,669$

Oireiden yleisyyttä päätettiin tutkia lisää munuaisstatuksen perusteella. Kruskal-Wallis testin avulla tutkittiin, kuinka paljon autonomisen neuropatian oireita esiintyi eri ryhmissä munuaisstatuksen mukaan. Potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali, oli keskimäärin vähiten autonomisen neuropatian oireita (2,337), kun taas potilailla, jotka kuuluivat dialyysi/munuaissiirre ryhmää, oli keskimäärin kaikkein eniten oireita (3,872). Mikroalbuminuriaryhmässä autonomisen neuropatian oireita esiintyi keskimäärin kuitenkin hiukan yllättäen enemmän (3,407) kuin makroalbuminuriaryhmässä (3,025). Erot ryhmien välillä olivat merkittäviä ( $p<0,001$ ).

Autonomisen neuropatian oireiden ilmenemisen eroja miesten ja naisten välillä on esitetty kuvassa 3. Kuvasta näkyy, että vain virtsarakon tyhjenemisen ongelmia esiintyi enemmän miehillä kuin naisilla. Kaikkia muita oireita esiintyi naisilla enemmän kuin

miehillä. Virtsarakon tyhjenemisen ongelma liittyy kuitenkin tyypillisesti eturauhasen tauteihin, joka selittää miksi tätä oiretta esiintyi miehillä enemmän kuin naisilla.



Kuva 4; Autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyys prosentteina esitettynä sukupuolen mukaan. P-arvot samassa järjestyksessä kuin kuvassa;  $p=0,075$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,265$ ,  $p=0,025$ ,  $p=0,027$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,172$ ,  $p=0,072$

Seuraavaksi tutkittiin tarkemmin seksuaalitoimintojen häiriöitä. Miesten seksuaalitoimintojen häiriöihin liittyivät kysymykset 27-29. Miehistä 57,7 %:lla esiintyi erektiohäiriöitä, ja heistä 54,6 %:lla erektiovaikeuksia esiintyi usein, 32,8 %:lla silloin tällöin. Miehistä, joilla esiintyi potenssihäiriötä, 40,6 %:a söi jotain lääkettä sen hoitoon. Naisilla seksuaalisen toimintakyvyn alenemista esiintyi 43,9 %:lla.

Taulukossa 1 käsitellään autonomisen neuropatian oireiden esiintymisen yhteyttä potilaiden terveydentilaa kuvastaviin muuttujiin.

Muuttuja	Oireeton	Oireinen	P-arvo
Sukupuoli*			0,004
Mies	678 (60,5 %)	477 (39,5 %)	
Nainen	667 (47,9 %)	595 (52,1 %)	
Ikä (vuosina)	44,7 ± 0,3	52,1 ± 0,3	<0,001
Sairastumisikä**	14,0 (0,4-39,7)	15,1 (0,5-39,5)	0,05
Diabeteksen kesto (vuosina)	28,8 ± 0,3	35,1 ± 0,4	<0,001

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 0,2	25,9 ± 0,2	0,559
Pituus (cm)			<0,001
Miehet	178,1 ± 0,3	176,9 ± 0,3	
Naiset	165,2 ± 0,2	164,0 ± 0,3	
Vyötärönympärys (cm)			
Miehet	93,0 ± 0,9	95,4 ± 1,0	0,052
Naiset	83,0 ± 0,7	84,2 ± 0,7	0,05
Systolinen verenpaine (mmHg)	136,5 ± 0,8	141,0 ± 1,0	0,001
Diastolinen verenpaine (mmHg)	78,1 ± 0,7	76,4 ± 0,7	0,1
HbA1c (%)	8,1 ± 0,1	8,2 ± 0,1	0,135
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	4,6 ± 0,4	4,5 ± 0,5	0,102
Triglyseridit (mmol/l)**	0,92 (0,4-4,9)	0,96 (0,4-6,2)	0,431
HDL-kolesteroli (mmol/l)	1,6 ± 0,0	1,6 ± 0,0	0,595
LDL-kolesteroli (mmol/l)	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,1	0,254
Kardiovaskulaariset komplikaatiot lukumäärinä (prosentti)*			<0,001
Sepelvaltimotauti	18 (4,0 %)	62 (16,1 %)	
Akuutti sydäninfarkti	7 (1,6 %)	33 (8,6 %)	
Ohitusleikkaus	14 (3,1 %)	45 (11,6 %)	
Amputaatio	7 (1,6 %)	28 (7,2%)	<0,001
Retinopatia	240 (55,0%)	247 (72%)	<0,001
Laserhoito	133 (29,8 %)	169 (44,5 %)	
Munuaisstatus			<0,001
Normaali	272 (74,9 %)	180 (57,5 %)	
Mikroalbuminuria	39 (10,7 %)	48 (15,3 %)	
Makroalbuminuria	30 (8,3 %)	36 (11,5 %)	
Dialyysi/munuaissiirre	14 (3,9 %)	41 (13,1 %)	
Elinsiirto (lukumäärä)	14 (3,1 %)	40 (10,3%)	<0,001
Seerumin kreatiniini (mmol/l)**	82,05 (27-1112)	99,6 (41-906)	0,029

Taulukko 1; Oireettomien ja oireisten potilaiden terveydentila. \*Testi on tehty Chi<sup>2</sup>-testillä. \*\*Muuttuja ei ollut normaalisti jakautunut, joten testit on tehty Mann-Whitney U-testillä, ja ilmoitettiin keskiarvojen sijaan mediaani ja vaihteluvälit. Muut testit on tehty t-testillä.

Taulukosta nähdään, että merkittäviä eroja on oireisen ja oireettoman ryhmän välillä sukupuolijakaumassa, iässä, sairastumisiässä ja diabeteksen kestossa. Naisista 52,1 %:lla esiintyy autonomisen neuropatian oireita, kun taas miehistä vain 39,5 %:lla esiintyy oireita. Tämä näkyi myös kuvassa 4. Systolisessa verenpaine on oireisilla potilailla korkeampi kuin oireettomilla ( $p < 0,001$ ), diastolisen verenpaineen ero ei taas ole merkittävä ( $p = 0,1$ ). Myös seerumin kreatiniinitaso oli oireisilla potilailla korkeampi kuin oireettomilla. Yllättävää on, että esim. lipidiarvoissa, BMI:ssä tai HbA1c-arvoissa ei ole merkittävää eroa oireisten ja oireettomien potilaiden välillä.

Seuraavaksi tutkittiin binäärisellä logistisella regressioanalyysillä eri tekijöiden itsenäistä vaikutusta neuropatiaan. Malliin otettiin mukaan tekijät, joiden vaikutus neuropatiaan ollaan aikaisemmissa kokeissa huomattu. Monimuuttujamallissa tutkimme, mitkä tekijät liittyivät itsenäisesti kolmen tai useamman neuropatian oireen esiintymiseen. Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Muuttuja	OR (95% CI)	Sig.
Duraatio (vuosia)	1,065 (1,056-1,074)	<0,001
Sukupuoli	1,249 (0,978-1,596)	0,075
Taudin puhkeamisikä (vuosia)	1,053 (1,042-1,064)	<0,001
Pituus (cm)	0,98 (0,975-1,001)	0,076
Systolinen verenpaine (mmHg)	1,014 (1,004-1,024)	0,004
Munuaisstatus	1,148 (1,025-1,286)	0,017
Seerumin kreatiniini	1,001 (0,999-1,003)	0,414

Taulukko 2. Logistinen regressioanalyysi, jossa riippuvana muuttujana autonominen neuropatia.

Taulukossa 2 nähdään, että autonomiseen neuropatian itsenäisesti riippuvia tekijöitä ovat duraatio, taudin puhkeamisikä (diabeteksen), systolinen verenpaine ja munuaisstatus. Nämä tulokset ovat näkyneet myös aikaisemmissa analyyseissä. Sukupuoli, pituus ja seerumin kreatiniini eivät ole merkittäviä yksittäisiä ennustavia tekijöitä.

Seuraavaksi tutkimme, näkyykö perifeerisen ja autonomisen neuropatian oireiden välillä yhteyttä tässä aineistossa. Vertailu suoritettiin Chi<sup>2</sup>-tesin avulla, ja saatiin selville, autonomisen neuropatian oireita ilmentävillä potilailla oli myös enemmän perifeerisen neuropatian oireita ( $p < 0,001$ ). Kaiken kaikkiaan perifeeristä neuropatiaa esiintyi autonomisen neuropatian oireista kärsivillä potilailla 31 %:lla, kun taas potilailla, joilla ei ollut autonomisen neuropatian oireita, perifeeristä neuropatiaa esiintyi vain 7 %:lla.

Autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyyttä verrattiin myös potilaiden aikaisempiin diagnooseihin. Kaikista potilaista 26,2 %:lla oli neuropatiadiagnoosi ja 6,5 %:lla gastropareesidiagnoosi. Chi<sup>2</sup>-testillä tutkittiin, oliko neuropatiadiagnoosin saaneilla potilailla myös enemmän oireita. Potilaita verrattiin jälleen ryhmissä, sen mukaan oliko oireita kolme tai enemmän. Aikaisemmin neuropatiadiagnoosin saaneista potilaista 75,5

%:lla oli kolme tai useampi oire, kun taas potilailla, joilla ei ollut neuropatiadiagnoosia, kolme tai useampi oire esiintyi vain 34,9 %:lla ( $p<0,001$ ). Neuropatia-diagnoosi siis korreloi oireiden määrän kanssa. Myös gastropareesi-diagnoosin aikaisemmin saaneilla potilailla gastropareesin oireita esiintyi jopa 60,5 %:lla, kun taas potilailla, joilla ei gastropareesi-diagnoosia ollut, esiintyi gastropareesin oireita vain 19,4 %:lla ( $p<0,001$ ).

Tutkimme myös, korreloivatko kipuoireet (neuropaattinen kipu) autonomisen neuropatian kanssa. Kysymyksen 6 ”Sattuuko sängyn peiton kosketus jalkoihinne?” yhteyttä tutkittiin autonomisen neuropatian oireiden esiintyvyyteen. Chi<sup>2</sup>-testi kuitenkin osoitti, ettei merkittävää yhteyttä kivuliaan perifeerisen neuropatian ja autonomisten oireiden välillä ollut ( $p=0,440$ ). Tämän tuloksen perusteella on kuitenkin vaikea vetää johtopäätöksiä siitä, oliko aineistossa autonomista neuropatiaa sairastavilla potilailla enemmän kipuoireita jaloissa kuin muilla potilailla, koska omassa aineistossamme ei ollut riittävästi kysymyksiä kartoittamaan kivuliasta neuropatiaa. Kipu jaloissa ei välttämättä tarkoita neuropatiaa, vaan voi johtua muistakin syistä.

## 6. Yhteenveto ja pohdinta

Tässä tutkielmassa ainakin joitain autonomisen neuropatian oireita löytyi jopa 85,0 %:lla kaikista aikuisista tyypin 1 diabetesta sairastavista henkilöistä, mutta mielenkiintoista kyllä, heistä vain 32,4 %:lla oli diagnosoitu neuropatia. Kaiken kaikkiaan neuropatia oli diagnosoitu 26,2 %:lla potilaista. Se, että 85 %:lla potilaista esiintyi ainakin yhtä neuropatian oiretta, ei tietenkään tarkoita, että kaikilla heillä olisi neuropatia. Tässä tutkimuksessa potilaat jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, esiintyikö heillä kolmea tai useampaa oiretta. Jos oireita oli kolme tai enemmän, potilaan ajateltiin kärsivän neuropatiasta. Tämä luokitus ei ole kuitenkaan kansainvälisesti standardoitu, vaan valittiin tässä tutkimuksessa yksinkertaisuuden vuoksi kuvaamaan autonomisen neuropatian todennäköisyyttä. Kun neuropatian esiintyvyyttä tutkittiin yli 3 oireen esiintymisen perusteella, neuropatian esiintyvyys olikin jo 44,4 %. Neuropatiaa on epäilty esiintyvän jopa 50 %:lla diabeetikoista (17), mutta tässä aineistossa diagnoosi oli



vain 26,8 %:lla. Tämän tiedon perusteella voi ajatella, että tässäkin tutkimuksessa käytetyssä aineistossa oli runsaasti potilaita, joilla on diagnosoimaton autonominen neuropatia.

Pituudella on aikaisemmissakin tutkimuksissa kuvattu yhteys diabeteksen komplikaatioihin. Eräässä FinnDiane-tutkimuksen julkaisussa vuodelta 2009 (25) tutkittiin aikuispituuden yhteyttä diabeteksen mikro- ja makrovaskulaarisiin komplikaatioihin, ja ilmeni että potilaiden lyhyys korreloi nefropatian ja retinopatian esiintymisen kanssa, kun taas perifeerinen neuropatia korreloi pituuden kanssa (25,26). Tässä aineistossa autonominen neuropatian oireita oli enemmän lyhyillä kuin pitkillä potilailla. Tässä on otettava toki huomioon, että esim. ortostatismi on yleisempää pitkillä ihmisillä kuin lyhyillä.

Aikaisemmin on osoitettu, diabeettisen neuropatian esiintyvyys korreloi iän, diabeteksen keston, mikrovaskulaaristen komplikaatioiden ja huonon glukoositasapainon kanssa (15,20). Tässä tutkimuksessa selkeitä autonomisen neuropatian ennustavia tekijöitä olivat potilaiden ikä ja diabeteksen kesto. Munuaisstatus oli myös yksittäisesti ennustava tekijä. Mielenkiintoista oli, että tässä tutkimuksessa glukoositasapaino (HbA1c) ei korreloinut autonomisen neuropatian esiintyvyyden kanssa. Mikäli tämä on osoitus oireiden epäspesifiydelle tai todellinen löydös jää selvitettäväksi tuleviin prospektiivisiin analyyseihin.

Tässä tutkimuksessa autonomisella neuropatialla ja potilaan munuaisstatuksella oli yhteys, mutta makroalbuminuriaryhmään kuuluvilla potilailla esiintyi vähemmän autonomisen neuropatian oireita. Tämä saattaa johtua ns. eloonjäämisharhasta, jolla tarkoitetaan sitä, että nykyään munuaissiirteen saaneet potilaat elävät koko ajan pidempään ja terveempinä (27). Tämä näkyisi tässä analyysissä siten, että makroalbuminuriaryhmässä runsasoireiset potilaat kuolevat aikaisemmin kuin potilaat, jotka ovat saaneet munuaissiirteen.

Naissukupuolen on aikaisemmin osoitettu olevan itsenäinen autonomista neuropatiaa ennustava tekijä (28). Tässä tutkimuksessa huomattiin, että naisilla esiintyi kaikkia paitsi yhtä autonomisen neuropatian oireita enemmän kuin miehillä. Vain virtsaamisvaikeudet olivat miehillä yleisempiä, mutta tämä todennäköisesti liittyy eturauhasen sairauksiin,

eikä neuropatiaan. Tässä tutkimuksessa sukupuoli ei kuitenkaan ollut itsenäinen neuropatiaa ennustava tekijä. Myös taudin kesto ja hypertensio olivat itsenäisiä autonomisen neuropatian oireita ennustavia tekijöitä. Nämä tulokset ovat myös linjassa aikaisemman näytön kanssa (12,19,20,28).

Tässä tutkimuksessa sairastumisikä oli yhteydessä autonomisen neuropatian oireiden esiintymiseen, ja oli myös itsenäinen ennustava tekijä oireille. Vanhempana sairastuneilla potilailla oireita oli enemmän. Tämä on hiukan ristiriidassa sen kanssa, että oireilla ja taudin kestolla ja potilaiden iällä on yhteys neuropatian ilmenemiseen. Itse sairauden alkuiän merkityksestä diabeteksen komplikaatioiden suhteen ei ole kovin paljon dataa saatavilla. On kuitenkin pystytty osoittamaan, että nuorempi diabeteksen sairastumisikä yhdistettynä hyvään glukoositasapainoon johtaa pidempään sairauden kestoon ennen retinopatian kehittymistä (29). Tämä viittaisi siihen, että nuori sairastumisikä yhdistettynä muihin tekijöihin voisi joillakin yksilöillä suojata diabeteksen mikrovaskulaarikomplikaatioilta.

Kyselylomakkeet ovat paljon käytettyjä, helppoja ja edullisia tapoja kartoittaa neuropatian oireita. Kyselylomakkeissa on kaikissa sama idea; saada mahdollisimman hyvä kuva potilaan terveydentilasta kysymällä häneltä helppoja kysymyksiä hänen oireistaan. Kyselylomakkeilla kartoitetaan oireiden yleisyyttä kysymällä potilailta yksinkertaisia kysymyksiä, joihin on yleensä kaksi tai useampi vastausvaihtoehto. Kyselylomakkeiden hyviä puolia ovat sen helppous ja edullisuus; potilas voi täyttää hänelle postitetun kyselykaavakkeen, eikä sairaalakäyntiä tarvita. Lisäksi kyselykaavake yhdistettynä laboratoriossa suoritettaviin kokeisiin antaa tietoa oireiden yhteydestä kliinisesti kerättyyn dataan.

FinnDiane-neuropatiakyselylomake oli perustana, kun kerättiin tässä tutkielmassa analysoitua dataa. Kyseinen lomake sisältää kysymyksiä sekä perifeerisen että autonomisen neuropatian oireista, mikä lisää kyselylomakkeen laajuutta. Perifeeristä neuropatiaa käsittelevässä osiossa oli kysymyksiä myös kipuoireiden luonteesta, ja laajasti erotellut kysymykset siitä, missä kohtaa potilaan kehoa joitain oireita esiintyi. Myös yleensä neuropatiaan käytettyjen lääkkeiden käytöstä kysyttiin. Autonomista neuropatiaa käsiteltiin kyselylomakkeessa vähemmän kuin perifeeristä, mutta

neljääntoista kysymykseen oli saatu sisällytettyä kaikista yleisimmistä kohde-elimistä oireita. Naisia koskevia kysymyksiä oli yksitoista ja miehiä koskevia kysymyksiä kolmetoista. Kyselykaavakkeen, jota tässä tutkimuksessa datan keräämiseen käytettiin, on kehittänyt alun perin italialainen professori Luciano Bernardi, joka useamman vuoden on toiminut FinnDiane-tutkimuksessa vierailevana tutkijana ja joka on maailman johtavia autonomisen neuropatian tutkijoita. Tätä kyselylomakkeen osaa ei valitettavasti ole kuitenkaan kansainvälisesti vielä validoitu.

Hyviä puolia FinnDianen neuropatia-kyselykaavakkeessa olivat sen laajuus ja se, että perifeerinen ja autonominen neuropatia oli yhdistetty samaan lomakkeeseen, jolloin voitiin parhaiten arvioida perifeerisen ja autonomisen neuropatian korrelaatiota. Hyvää oli myös se, että lomake sisälsi lisätietokenttiä, tarkentavia kysymyksiä ja kysymyksiä potilaiden aikaisemmista diagnoositiedoista. Huono asia oli se, ettei kyselykaavakkeella voitu kuin yhdessä kohdassa vastata oireiden yleisyydestä jotain, eikä lomakkeessa kartoitettu neuropatiaoireiden vakavuutta.

Vaikka veren rasva-arvot tai BMI eivät korreloineetkaan autonomisen neuropatian oireiden yleisyyden kanssa, olisi ollut silti mielenkiintoista selvittää miten potilaiden elämäntavat, kuten tupakan poltto, alkoholin käyttö ja liikunnan harrastaminen olisivat vaikuttaneet tuloksiin. Tässä aineistossa näkyi selkeästi kardiovaskulaaristen komplikaatioiden korrelointi autonomisen neuropatian oireiden kanssa, ja olisi ollut mielenkiintoista selvittää millainen korrelaatio niillä itsellään olisi ollut neuropatiaoireisiin. Liikunnan intensiteetin ja yleisyyden vaikutus on aikaisemmissa tutkimuksissa näkynyt, ja olisi ollut mielenkiintoista ottaa se tähänkin tutkimukseen mukaan.

Tämän tutkimuksen luotettavuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat mm. suuri mittausaikaväli neuropatiakyselyn ja laboratoriokäynnin välillä. Tämän asian suhteen tutkimuksen luotettavuutta parannettiin kuitenkin karsimalla potilaita sen mukaan, kuinka pitkä aika kahden käynnin välissä oli. Yleinen neuropatiaoireiden kartoitus kattoi noin 2500 tyyppin 1 diabeetikkoa, joten kyseessä on melko laaja aineisto. Tutkimuksen luotettavuutta pienentää potilaiden erilaiset taustat, koska osa potilaista oli valittu sairaaloista ja osa terveyskeskuksista. Toisaalta tämä myöskin antaa kokonaisvaltaisemman kuvan

normaalista tilanteesta klinikassa. Lomakkeen käyttö on jatkunut näihin päiviin FinnDiane-tutkimuksessa ja uudemman aineiston suhteen lomake on täytetty samana ajankohtana muiden tutkimusten kanssa. Tulevaisuudessa voimme siis validoida tämän tutkielman tuloksia tarkemmalla aineistolla.

Tämän tutkimuksen tärkeimmät löydökset olivat, että diabeteksen kesto, sairastumisikä ja sukupuoli korreloivat autonomisen neuropatian kanssa. Lisäksi erittäin mielenkiintoinen löydös oli se, että HbA1c-tasolla ei huomattu olevan yhteyttä autonomisen neuropatian oireisiin. Lisäksi mielenkiintoista oli huomata, että tässä aineistossa autonomisen neuropatian oireet olivat yleisempiä lyhyillä, kuin pitkällä potilailla.

## 7. Lähdeluettelo

- (1) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006 Aug;23(8):857-866.
- (2) Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013 Jul 24;310(4):427-428.
- (3) Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin Yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkarineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018. (viitattu 22.02.2019). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- (4) Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, Ilonen J, Knip M, the Finnish Pediatric Diabetes Register. Extended Family History of Type 1 Diabetes and Phenotype and Genotype of Newly Diagnosed Children. *Diabetes Care* 2013 Feb;36(2):348-354.
- (5) Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of Type 1 Diabetes Mellitus. *Mol Aspects Med* 2015 Apr;42:42-60.
- (6) Klink DJ. Extent of Beta Cell Destruction Is Important but Insufficient to Predict the Onset of Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2008 Jan 2;3(1):. doi:10.1371/journal.pone.0001374.
- (7) Caferoğlu Z, İnanç N, Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Health-Related Quality of Life and Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016 Mar;8(1):67-73.
- (8) Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015 Sep 1;15(17):1-29.
- (9) Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med* 2014 Oct;127(10 Suppl):S17-24.
- (10) Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 Jun;26(6):1902-1912.
- (11) Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2013 December 2013;42(4):657-676.
- (12) Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2010 September 2010;39(3):625-640.
- (13) Hietala K, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Kyto J, Summanen P, et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013 Apr;56(4):737-745.

(14) Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014 4–10 January 2014;383(9911):69-82.

(15) Niskanen L, Haanpää M, Partanen J, Pikkarainen P, Rönnemaa T, Taari K, et al. Diabeettisen neuropatian diagnostiikka- ja hoitosuositus Osa 1. Perifeerinen neuropatia. 2000;55:33-43.

(16) Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004 Jun;27(6):1458-1486.

(17) Kamenov ZA, Traykov LD. Diabetic somatic neuropathy. *Adv Exp Med Biol* 2012;771:155-175.

(18) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010 Oct;33(10):2285-2293.

(19) Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1553-1579.

(20) Leo Niskanen, Maija Haanpää, Juhani Partanen, Pekka Pikkarainen, Tapani Rönnemaa, Kimmo Taari, Timo Tulokas, Markku Vähätalo. Diabeettisen neuropatian diagnostiikka- ja hoitosuositus Osa II: Autonominen neuropatia. *Lääkärilehti* 2000;259(3):179-186.

(21) Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther* 2018 Jul;9(Suppl 1):1-42.

(22) Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Oct;27(7):639-653.

(23) Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Oct;27(7):654-664.

(24) Rosengard-Barlund M, Bernardi L, Fagerudd J, Mantysaari M, Af Björkstén CG, Lindholm H, et al. Early autonomic dysfunction in type 1 diabetes: a reversible disorder? *Diabetologia* 2009 Jun;52(6):1164-1172.

(25) Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Saraheimo M, Rosengard-Barlund M, Heikkilä O, et al. Adult stature and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study and the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 2009 Aug;58(8):1914-1920.

(26) Kote GS, Bhat AN, K T, Ismail MH, Gupta A. Peripheral insensate neuropathy-is height a risk factor? *J Clin Diagn Res* 2013 Feb;7(2):296-301.

(27) Haapio M, Helve J, Groop PH, Gronhagen-Riska C, Finne P. Survival of patients with type 1 diabetes receiving renal replacement therapy in 1980-2007. *Diabetes Care* 2010 Aug;33(8):1718-1723.

(28) Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 1990 Jun;150(6):1218-1222.

(29) Nordwall M, Fredriksson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of Age of Onset, Puberty, and Glycemic Control Followed From Diagnosis on Incidence of Retinopathy in Type 1 Diabetes: The VISS Study. *Diabetes Care* 2019 Jan 31.

Kaavio 1; Kaavio muokattu esityksestä "Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain", Khalifa Abdallah, Prof. of Internal Medicine, Diabetes, Metabolism & Lipidology Unit, Alexandria University, Published on Mar 25, 2012, accessed 24/02, 2019 ; Available at: <https://www.slideshare.net/ekader47/khalifa-abdallahdiabetic-neuropathy-cymbalta-f>

## 8. Liite 1



### FINNDIANE-NEUROPATIAKYSELY

Päivämäärä \_\_\_\_\_

FD-NUMERO: \_\_\_\_\_

Sukunimi, etunimet \_\_\_\_\_

Syntymäaika \_\_\_\_\_

Diabeteksen seurauksena syntyviä hermomuutoksia kutsutaan yhteisnimellä neuropatia. Neuropatia on diabeteksen komplikaatioista vähiten tutkittu. Neuropatia aiheuttaa tuntoaistin muutoksia, kipuja ja jopa amputaatioon johtavia ongelmia. Neuropatia voi vaurioittaa myös sukupuoliseen kykyyn vaikuttavia hermoja sekä miehillä että naisilla. Tällä hetkellä ei tarkkaan tiedetä, miten diabetes aiheuttaa neuropatian. Myös arviot siitä, kuinka suurella osalla diabeetikoista esiintyy neuropatiaa, vaihtelevat suuresti. On selvää, että ilman kunnollista tutkimustietoa ei voida myöskään saada parannusta ongelmiin. Tämän kyselyn tarkoituksena on kartoittaa hermomuutoksien yleisyyttä ja vaikeusastetta suomalaisilla diabeetikoilla.

### TUNTOAISTI JA KIPU

1. Onko teillä usein tunnottomuutta tai tunnon heikkenemistä?

Jalkaterissä ☐Kyllä ☐Ei

Säärissä ☐Kyllä ☐Ei

Käsissä ☐Kyllä ☐Ei

Käsivarsissa ☐Kyllä ☐Ei



2. Aistitteko jalkapohjanne kävellessänne?

☐ Kyllä ☐ Ei

3. Huomaatteko kylmän ja kuuman veden eron kylvyssä/suihkussa?

☐ Kyllä ☐ Ei

4. Onko teillä poikkeuksellisen herkkä tunto?

Jalkaterissä ☐ Kyllä ☐ Ei

Säärissä ☐ Kyllä ☐ Ei

Käsissä ☐ Kyllä ☐ Ei

Käsivarsissa ☐ Kyllä ☐ Ei

5. Aistivatko jalkanne kosketuksen poikkeuksellisen herkästi?

☐ Kyllä ☐ Ei

6. Sattuuko sängyn peiton kosketus jalkoihinne?

☐ Kyllä ☐ Ei

7. Koskeeko jalkoihinne kävellessänne?

☐ Kyllä ☐ Ei

8. Jos sattuu, loppuuko kipu, kun lopetatte kävelyn?

☐ Kyllä ☐ Ei

9. Onko teillä polttavaa, repivää, kirvelevää kipua?

Jalkaterissä ☐ Kyllä ☐ Ei

Säärissä ☐ Kyllä ☐ Ei

Käsissä ☐ Kyllä ☐ Ei

Käsivarsissa ☐ Kyllä ☐ Ei

10. Onko teillä sähköiskuisuuden tunnetta tai tuikkaavia kipuja?

Jalkaterissä ☐ Kyllä ☐ Ei

Säärissä ☐Kyllä ☐Ei

Käsissä ☐Kyllä ☐Ei

Käsivarsissa ☐Kyllä ☐Ei

11. Onko teillä poikkeuksellista heikkouden tunnetta?

Jalkaterissä ☐Kyllä ☐Ei

Säärissä ☐Kyllä ☐Ei

Käsissä ☐Kyllä ☐Ei

Käsivarsissa ☐Kyllä ☐Ei

12. Onko teillä ollut selkävaivoja/ iskiasoireita tai onko teille tehty selän alueen tai raajojen leikkauksia?

☐Kyllä ☐Ei

13. Onko teillä usein lihaskouristuksia ("suonenvetoja") jaloissa?

☐Kyllä ☐Ei

14. Onko jalkojenne iho niin kuiva, että se halkeilee helposti ja jalkoihin tulee haavaumia?

☐Kyllä ☐Ei

TUNTOAISTIIN LIITTYVIEN OIREIDEN JA KIPUOIREIDEN LUONNE

15. Ovatko oireet samanlaisia oikealla ja vasemmalla puolella?

☐Kyllä ☐Ei

Jos erilaisia, niin kummalla puolella pahempia?

☐Oikealla ☐Vasemmalla

16. Mihin aikaan vuorokaudesta oireet ovat pahimmillaan?

☐Päivällä ☐Yöllä ☐Ei eroa yön ja päivän välillä

17. Olette käyttänyt lääkkeitä oireiden lievittämiseksi?

☐ Kyllä ☐ Ei

18. Käytättekö / oletteko käyttänyt joitain seuraavista lääkkeistä neuroatiakipuun?

<input type="checkbox"/> Apydan	<input type="checkbox"/> Lamictal	<input type="checkbox"/> Noritren	<input type="checkbox"/> Pro-Epanutin	<input type="checkbox"/> Tramal
<input type="checkbox"/> Cymbalta	<input type="checkbox"/> Lamotrigiin	<input type="checkbox"/> Oxanest	<input type="checkbox"/> Tegretol	<input type="checkbox"/> Trambo
<input type="checkbox"/> Efexor	<input type="checkbox"/> Limbital	<input type="checkbox"/> Oxycodone	<input type="checkbox"/> Tradolan	<input type="checkbox"/> Tramium
<input type="checkbox"/> Gabapentin	<input type="checkbox"/> Lyrica	<input type="checkbox"/> Oxycontin	<input type="checkbox"/> Tramadin	<input type="checkbox"/> Trileptal
<input type="checkbox"/> Gabrion	<input type="checkbox"/> Neurontin	<input type="checkbox"/> Oxynorm	<input type="checkbox"/> Tramadol	<input type="checkbox"/> Triptyl
<input type="checkbox"/> Hydantin	<input type="checkbox"/> Neurotol	<input type="checkbox"/> Peritriptyl	<input type="checkbox"/> Tramalgetic Od	<input type="checkbox"/> Yentreve
<input type="checkbox"/> Klotriptyl				

Käytättekä jotakin muuta kuin yllä mainittua lääkettä kivun lievityitseen?

---



---



---

#### DIAGNOOSITIEDOT

19. Onko lääkäri koskaan todennut teillä diabeteksen aiheuttaman hermovaurion (neuropatia)?

☐ Kyllä ☐ Ei

20. Onko lääkäri koskaan todennut teillä diabeteksen aiheuttaman vatsan toimintahäiriön (gastropareesi)?

☐ Kyllä ☐ Ei

21. Onko jaloissanne ollut koskaan haavaumia?

☐ Kyllä ☐ Ei

22. Onko teillä todettu huoliota?

☐Kyllä ☐Ei

23. Onko varpaitanne, jalkaanne tai sormianne amputoitu?

☐Kyllä ☐Ei

#### AUTONOMISEEN HERMOSTOON LIITTYVIÄ OIREITA

24. Onko Teillä ollut pystyasennossa ilmenevää verenpaineen haitallista laskua?

☐ Kyllä ☐ Ei

25. Onko Teillä ollut jotakin seuraavista oireista seisomaan noustessa?

☐Huimausta ☐ Huonovointisuutta ☐Maailman mustenemista tai pyörtymisen tunnetta

☐Ei ole mitään yllä mainittuja oireita

26. Onko teillä pahoinvointia / oksentelua syömisen jälkeen (ei muun sairauden takia)?

☐Kyllä ☐Ei

Naiset, siirtykää kysymykseen 30!

27. Miehillä: Onko teillä erektiovaikeuksia?

☐Kyllä ☐Ei

28. Jos on, kuinka usein vaikeuksia esiintyy?

☐Usein ☐Silloin tällöin ☐Harvoin

29. Käyttekö jotain seuraavista lääkkeistä erektiovaikeuksien hoitoon?

☐Viagra ☐Cialis ☐Levitra Jotain muuta, mitä? \_\_\_\_\_

☐En käytä mitään lääkettä

Miehet, siirtykää kysymykseen 31!

30. Naisille: Onko teillä seksuaalisen toimintakyvyn alenemista, mm emättimen limakalvojen kuivuutta?

☐Kyllä      ☐Ei

31. Onko teillä ollut usein ripulia, tai vuorotellen ripulia ja ummetusta?

☐Kyllä      ☐Ei

32. Onko teillä ollut ulosteen pidätyskyvyn heikkenemistä?

☐Kyllä      ☐Ei

33. Onko teillä ollut virtsan pidätyskyvyn heikkenemistä?

☐Kyllä      ☐Ei

34. Onko teillä vaikeuksia saada virtsarakko täysin tyhjäksi?

☐Kyllä      ☐Ei

35. Onko teillä vaikeuksia tuntea alhaisen verensokerin aiheuttamia oireita?

☐Kyllä      ☐Ei

36. Onko teillä epänormaalia hikoilua?

☐Kyllä, liiallista hikoilua      ☐Kyllä, liiallista ihon kuivuutta

☐Ei

37. Jos on, esiintyykö sitä kauttaaltaan koko kehossa vai paikallisesti esim. Jaloissa?

☐Koko kehossa      ☐Paikallisesti      Missä kehon osassa? \_\_\_\_\_

Lisätietoja:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

KIITOS VAIVANÄÖSTÄNNE!